



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 102 21 034 A 1

⑯ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 J 1/00**  
A 61 K 31/565

DE 102 21 034 A 1

⑯ Aktenzeichen: 102 21 034.9  
⑯ Anmeldetag: 3. 5. 2002  
⑯ Offenlegungstag: 20. 11. 2003

⑯ Anmelder:  
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑯ Vertreter:  
Anwaltskanzlei Gulde Hengelhaupt Ziebig &  
Schneider, 10117 Berlin

⑯ Erfinder:  
Ring, Sven, 07749 Jena, DE; Schubert, Gerd, Dr.,  
07743 Jena, DE; Tornus, Ingo, Dr., 16761  
Hennigsdorf, DE; Kaufmann, Günter, Dr., 07743  
Jena, DE; Elger, Walter, Dr., 14195 Berlin, DE;  
Schneider, Birgitt, 07745 Jena, DE

⑯ Entgegenhaltungen:  
DE 198 09 845 A1  
DE 197 06 061 A1  
DE 43 32 284 A1  
DE 43 32 283 A1  
EP 00 57 115 A2

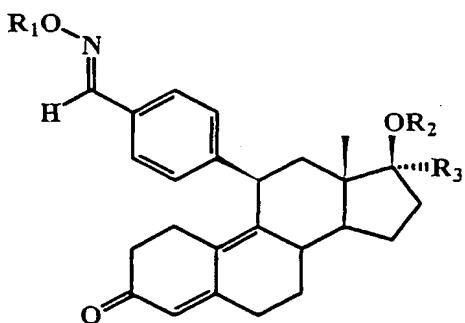
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroide, Verfahren zu deren Herstellung, diese Steroide enthaltende pharmazeutische Präparate sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln

⑯ Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze beschrieben, in der R<sub>1</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl, COR<sub>4</sub>, COOR<sub>4</sub> oder CONHR<sub>5</sub> steht, worin R<sub>4</sub> C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist und worin R<sub>5</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist, worin ferner R<sub>2</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Acyl steht und R<sub>3</sub> für eine C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-Gruppe, bei der n = 1, 2 oder 3 ist, oder eine CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-Gruppe steht, bei der m = 0 oder 1 und n = 1, 2 oder 3 sind. Außerdem wird ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel I angegeben. Die Verbindungen sind zur Herstellung von Arzneimitteln einsetzbar.

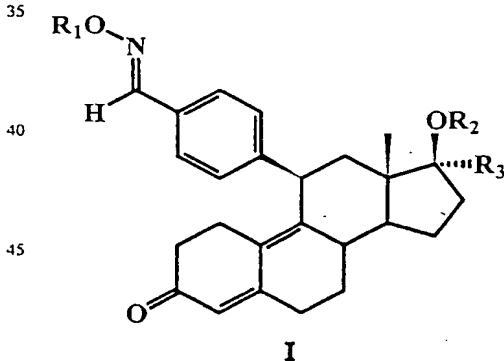
DE 102 21 034 A 1



# DE 102 21 034 A 1

## Beschreibung

- [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige  $17\alpha$ -Fluoralkyl- $11\beta$ -benzaldoxim-Steroide, ein Verfahren zu deren Herstellung, diese Wirkstoffe enthaltende pharmazeutische Präparate sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur postmenopausalen Substitutionstherapie von gynäkologischen Erkrankungen, wie Uterusmyomen oder dysmenorischen Beschwerden.
- [0002] Antigestagen wirksame Steroide sind bereits aus EP 0 057 115 A2 bekannt. Es kann sich hierbei um in 11-Stellung substituierte 3-Oxo-estra-4,9-diene handeln.
- [0003] Aus DE 43 32 283 A1, DE 43 32 284 A1, DE 198 09 845 A1 (PCT/DE 99/00 408) sind  $11\beta$ -Benzaldoxime der Steroidreihe bekannt, die spezielle antigestagene Eigenschaften aufweisen:
- In DE 43 32 283 A1 und DE 43 32 284 A1 sind  $11\beta$ -Benzaldoxim-3-oxo-estra-4,9-dien-Derivate beschrieben, die gemäß DE 43 32 283 A1 in  $17\beta$ -Stellung mit Hydroxy, Alkoxy, Acyloxy oder Aryloxy und in  $17\alpha$ -Stellung mit  $\omega$ -Fluoralkyl substituiert sein können.
- [0004] In DE 198 09 845 A1 sind substituierte  $11\beta$ -Benzaldoxim-3-oxo-estra-4,9-diene beschrieben. Es handelt sich hierbei um S-substituierte Kohlensäurethioester dieser Verbindungen. Die Verbindungen können ebenfalls in  $17\beta$ -Stellung mit Hydroxy, Alkoxy, Acyloxy oder Aryloxy und in  $17\alpha$ -Stellung mit  $\omega$ -Fluoralkyl substituiert sein.
- [0005] Andererseits sind Steroide mit  $17\alpha$ -Fluoralkylketten in DE 197 06 061 A1 offenbart. Diese Verbindungen, insbesondere ZK 230211 (4-[ $17\beta$ -Hydroxy- $17\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien- $11\beta$ -yl]benzaldehyd; U. Führmann; H. Hess-Stumpf, A. Cleve, G. Nefc, W. Schwedt, J. Hoffmann, K.-H. Fritzemeier und K. Chwalisz; J. Med. Chem., 2000, 43, 5010-5016), zeigen eine nahezu reine antagonistische Aktivität, hohe Rezeptorselektivität und u. a. antiproliferative Aktivität in Tumormodellen.
- [0006] Die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe besteht darin, Wirkstoffe mit antigestagener Wirkung zu finden, die gegenüber den bekannten Verbindungen deutlich reduzierte antiglucocorticoide Wirkung aufweisen und die zur postmenopausalen Substitutionstherapie oder zur Behandlung von gynäkologischen Erkrankungen, wie Uterusmyomen oder dysmenorischen Beschwerden geeignet sind.
- [0007] Eine weitere Aufgabe, die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegt, besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung der Wirkstoffe zu finden.
- [0008] Weiterhin besteht eine Aufgabe darin, pharmazeutische Präparate zu finden, die die Wirkstoffe enthalten.
- [0009] Die Aufgabe wird gelöst durch die erfindungsgemäßen  $17\alpha$ -Fluoralkyl- $11\beta$ -benzaldoxim-Steroide gemäß Anspruch 1, durch das Verfahren zu deren Herstellung gemäß Anspruch 7, durch ein Pharmazeutisches Präparat, enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Anspruch 10 sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 11. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüche angegeben.
- [0010] Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben die allgemeinen Formel I:



worin  
 $R_1$  für Wasserstoff,  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkyl,  $COR_4$ ,  $COOR_4$ ,  $COSR_4$  oder  $CONHR_5$  steht, worin  $R_4$   $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist und worin  $R_5$  Wasserstoff,  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist,  
 $R_2$  für Wasserstoff,  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - bis  $C_6$ -Acyl steht und  
 $R_3$  für eine  $C_nF_{2n+1}$ -Gruppe, bei der  $n = 1, 2$  oder  $3$  ist, oder eine  $CH_2O(CH_2)_mC_nF_{2n+1}$ -Gruppe steht, bei der  $m = 0$  oder  $1$  und  $n = 1, 2$  oder  $3$  sind.

[0011] In allen übrigen Positionen des Steroidgrundgerüstes sowie an dem Phenylrest in  $11\beta$ -Stellung können anstelle von Wasserstoff andere beliebige Substituenten, insbesondere Alkyl- und Arylgruppen, gebunden sein. Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutisch verträgliche Salze dieser Verbindungen. Derartige Säureadditions-salze können Salze anorganischer und organischer Säuren sein, beispielsweise Salze der Salzsäure, Bromwasserstoff-säure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Salicylsäure, Adipinsäure und Benzoesäure. Weitere verwendbare Säuren sind beispielsweise in: Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd. 10, Seiten 224-225, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966 sowie in: Journal of Pharmaceutical Sciences, Bd. 66, Seiten 1-5 (1977) beschrieben.

[0012] Bei den in der vorliegenden Erfindung erwähnten Resten  $R_1$  handelt es sich insbesondere um ein Wasserstoffatom oder um eine Methylgruppe oder um Acylgruppen, wie beispielsweise um Formyl-, Acetyl-, Propionyl- und Benzoylereste, oder um Kohlensäureestergruppen, beispielsweise Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylreste, oder um

# DE 102 21 034 A 1

Kohlensäurethiolestergruppen, wie Methylthiocarbonyl- oder Ethylthiocarbonylreste, oder um Urethangruppen, wie Ethylaminocarbonyl- oder unsubstituierte oder substituierte Phenylaminocarbonylreste. Der substituierte Phenylaminocarbonylrest ist vorzugsweise mit einem C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Perfluoralkylrest substituiert.

[0013] R<sub>2</sub> steht vorzugsweise für ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder eine Acetylgruppe. 5

[0014] R<sub>3</sub> steht insbesondere für ein Perfluoralkyl mit n = 1, 2 oder 3. Somit kann R<sub>3</sub> für 1,1,1-Trifluormethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl oder 1,1,2,2,3,3,3-Heptafluorpropyl stehen. Ausserdem kann R<sub>3</sub> für 1,1,1-Trifluoroethoxymethyle stehen, wenn R<sub>3</sub> durch die allgemeine Formel CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub> gegeben ist und in diesem Falle m = 1 und n = 1 sind.

[0015] Die erfundungsgemässen Verbindungen sind insbesondere die folgenden 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroide: 10

- 1) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-oxim
- 2) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(Z)-oxim
- 3) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1 (E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim 15
- 4) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-oxim
- 5) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-O-acetylfoxim
- 6) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim
- 7) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim 20
- 8) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethoxy)carbonyl]oxim
- 9) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(methoxy)carbonyl]oxim 25
- 10) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-oxim
- 11) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-oxim
- 12) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim
- 13) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-oxim 30
- 14) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-O-acetylfoxim
- 15) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim
- 16) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-[O-[(4'-trifluormethoxy)phenylamino]carbonyl]oxim 35
- 17) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethoxy)carbonyl]oxim
- 18) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(methoxy)carbonyl]oxim 40
- 19) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim
- 20) 4-[17 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim
- 21) 4-[17 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-oxim 45
- 22) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluorethoxy)methyl]-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-oxim

[0016] In den Dokumenten zum Stand der Technik werden die erfundungsgemässen 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroide und deren Ester-, Thioester- oder Urethan-Derivate nicht offenbart. Die erfundungsgemässen Verbindungen sind daher neu und aus der Literatur bisher nicht bekannt. Das biologische Wirkprofil der genannten Verbindungen ist nicht beschrieben. Es ist nicht möglich, mit einem "Antigestagen" alle potentiellen Anwendungsmöglichkeiten abzudecken (W. Elger, K. Chwalisz, Reproduktionsmedizin, 1999, 15, 318-335; I. M. Spitz, H. J. Bennink: Steroids, 2000, 65, 837-838). Die erfundungsgemässen Verbindungen sind zur postmenopausalen Substitutionstherapie, auch in Kombination mit einem Estrogen, geeignet oder können zur Behandlung von gynäkologischen Erkrankungen, wie Uterusmyomen oder dysmenorischen Beschwerden eingesetzt werden. 50

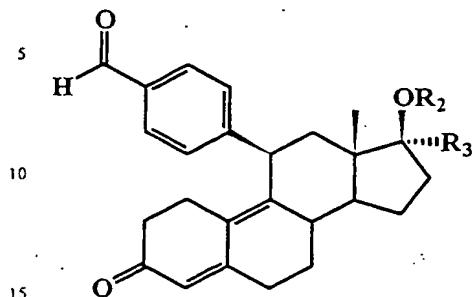
[0017] Die vorliegende Erfahrung betrifft auch ein Herstellverfahren für die erfundungsgemässen 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroide.

[0018] Die 17 $\alpha$ -Fluoralkylgruppen können in das Steroidgerüst eingeführt werden, indem nach an sich bekannten Methoden von einem 17-Keton ausgegangen wird. So ist von Ruppert die Herstellung des Trifluormethyltrimethylsilans beschrieben worden (Tetrahedron Letters, 1984, 25, 2195), das in Gegenwart von Tetrabutylammoniumfluorid zur Einführung der Trifluormethylgruppe aus Aldchyden und Ketonen bestens geeignet ist. (R. Krishnamurti, D. R. Bellew, G. K. S. Prakash, J. Org. Chem., 1991, 56, 984 und Lainberth, J. prakt. Chem., 1996, 338, 586-587, Ruppert's Reagent).

[0019] Zur Einführung der homologen Fluoralkylgruppen in das Steroidgerüst kann von 17-Ketonen ausgegangen werden. Hierzu sind Verfahren beschrieben worden, bei denen Fluoralkylverbindungen mit der allgemeinen Formel Halogen-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>, mit Metallen zu metallorganischen Verbindungen der Alkali- oder Erdalkalireihe mit der allgemeinen Formel Metall-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub> in situ umgesetzt werden. Letztere können anschliessend mit den 17-Ketonen zu 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-17 $\beta$ -hydroxyverbindungen umgesetzt werden. (DE 197 06 061 A1). Die 17 $\alpha$ -Fluoralkoxymethylgruppierung kann vorzugsweise durch Ringöffnungreaktion aus einem entsprechenden 17(20)-Spiroepoxid eingeführt werden (Ponsold, Hübsch).

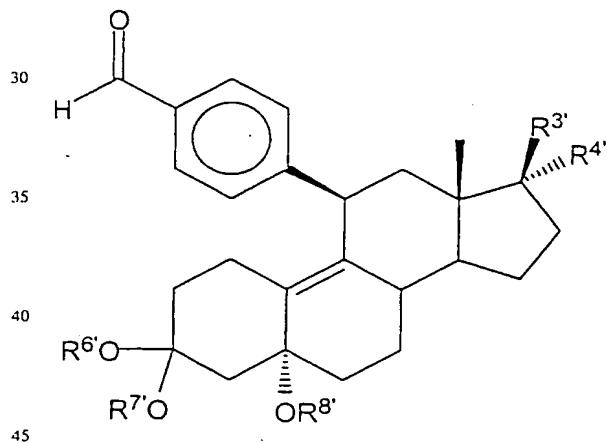
# DE 102 21 034 A 1

ner, Schnabel, Strecke, Arzneimittel-Forschung (Drug Res.), 24 (1974) 896–900] eingeführt werden.  
 [0020] Das Verfahren zur Herstellung der Ausgangsmaterialien mit der allgemeinen Formel II:



## 20 II

die zur Herstellung der erfundungsgemässen Verbindungen mit der allgemeinen Formel I benötigt werden, ist in EP 0 411 733 A2 und DE 43 32 283 A1 beschrieben: Zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel II kann beispielsweise eine mit der nachfolgenden allgemeinen Formel III angegebene Verbindung verwendet werden, wo-  
 25 bei R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup>: die entsprechende Bedeutung in EP 0 411 733 A2 in Formel II angegebenen Reste R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> bzw. R<sup>8</sup> haben:



## III

- 50 und diese hierzu unter Säurebehandlung in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Erwärmung, in eine Verbindung überführt werden, bei der die Reste in 3-Stellung zu einer 3-Oxo-Gruppe umgesetzt und durch Austritt der Hydroxygruppe in 5 $\alpha$ -Stellung eine  $\Delta^{4,5}$ -Doppelbindung im Steroidgrundgerüst gebildet werden. Hierzu sind in EP 0 411 733 A2 nähere Angaben enthalten, die hiermit als Offenbarung in die vorliegende Anmeldung aufgenommen werden. Die zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel III eingesetzten Verfahren, die von 55 den letztendlich gewünschten Substituenten der erfundungsgemässen Verbindungen abhängen, sind in EP 0 411 733 A2 ebenfalls näher angegeben. Daher wird die sich darauf beziehende Offenbarung in diesem Dokument ebenfalls in die vorliegende Anmeldung aufgenommen. Die entsprechenden Angaben in DE 43 32 283 A1 zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel II werden ebenfalls als Offenbarung in die vorliegende Anmeldung mit aufgenommen.
- 60 [0021] Zur Bildung der Benzaldoxiingruppe und damit zur Herstellung der erfundungsgemässen Verbindungen mit der allgemeinen Formel I wird in erfundungsgemässer Weise vorgeschlagen, die durch Einführung der fluorierten Alkylgruppe in 17 $\beta$ -Stellung erhaltene Verbindung mit der allgemeinen Formel II mit einem Salz eines Hydroxylamins in einem basischen Lösungsmittel umzusetzen, so dass ein 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroid entsteht, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, und diese Verbindung anschliessend gegebenenfalls zu verestern, zu verethern oder in ein entsprechendes Carbamat, Kohlensäure- oder Thiokohlensäure-Derivat zu überführen. Die weiteren Reste R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> in dieser allgemeinen Formel haben die weiter oben angegebenen Bedeutungen. Das Salz des Hydroxylamins ist dabei vorzugsweise ein Hydrochlorid oder Hydrosulfat. Das basische Lösungsmittel ist vorzugsweise Pyridin.
- [0022] Zur Herstellung der erfundungsgemässen Verbindungen kann die Verbindung mit der allgemeinen Formel II in

DE 102 21 034 A 1

einer alternativen Ausführungsform der Erfindung auch mit einer Verbindung mit der allgemeinen Formel  $\text{NH}_2\text{-O-R}_1$ , worin  $R_1$  die vorgenannte Bedeutung hat, umgesetzt werden. Auch diesbezüglich wird auf die entsprechende Beschreibung in DE 43 32 283 A1 verwiesen, die hiermit in die Offenbarung der vorliegenden Anmeldung mit aufgenommen wird.

[0023] Die Methoden für die *in vitro*- und die *in vivo*-Tests mit den erfindungsgemäßen Verbindungen können EP 0 411 733 A2 sowie DE 43 32 283 A1 entnommen werden:

Die erfindungsgemäßen  $17\alpha$ -Fluoralkyl- $11\beta$ -benzaldoxim-Steroide werden am Progesteronrezeptor gebunden (vgl. Tab. 1) und besitzen im Vergleich zu RU 486 (4-[ $17\beta$ -Hydroxy- $17\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien- $11\beta$ -yl]-N,N-dimethylanilin) in der Regel eine deutlich reduzierte antiglucocorticoide Wirkung, nachgewiesen durch die verminderte Glucocorticoid-Rezeptorbinding *in vitro* (vgl. Tab. 1).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 1

Rezeptorbinding von  $17\alpha$ -Fluoralkyl- $11\beta$ -benzaldoxim-Steroiden

Verbindung nach Beispiel	relative molare Bindungs- affinität RBA (%) zum Progesteronrezeptor Progesteron = 100 %	relative molare Bindungs- affinität RBA (%) zum Glucocorticoidrezeptor Dexamethason = 100 %
1	272	163
2	123	113
3	98	187
4	23	10
5	0,5	10
6	230	84
zum Vergleich:		
RU 486 (Mifepriston ®) *	506	685
Onapriston ®	22	39

\* RU 486: 4-[ $17\beta$ -Hydroxy- $17\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien- $11\beta$ -yl]-N,N-dimethylanilin

## DE 102 21 034 A 1

Tabelle 2

Frühabortive Wirkung bei der Rate nach subcutaner Applikation vom 5.-7.-Graviditätstag [Applikation 0,2 ml/Tier/Tag  
in Benzoylbenzoat/Rizinusöl (1 + 4 v/v)]

	Substanz	Dosis (mg/Tier/Tag)	Komplette Graviditätshemmung *	
			N# / N	
10	Vehikel		0/6	0
15	Beispiel 1	1	4/4	100
20		0,3	4/4	100
25		0,1	1/4	75
30		0,03	0/6	0
35	Beispiel 2	1	5/5	100
40	Beispiel 3	1	4/4	100
45	Beispiel 4	1	2/4	50
50	Beispiel 6	1	4/4	100
55		0,3	4/4	100
60		0,1	0/4	0
65	RU 486 **	3	5/5	100
70		1	1/5	20
75		0,3	0/5	0
80	ZK 230 211 ***	3	4/4	100
85		1	3/4	75
90		0,3	0/6	0

\* leere Uteri

\*\* RU 486: 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-N,N-dimethylanilin

\*\*\* ZK 230211: 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(propin-1yl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd

N: Zahl der angepaarten Weibchen

N#: Zahl der nichtgraviden Weibchen

[0024] Die erfundungsgemässen Verbindungen sind zur postmenopausalen Substitutionstherapie und zur Behandlung von gynäkologischen Erkrankungen, wie Uterusmyomen sowie dysmenorischen Beschwerden geeignet.

[0025] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Arzneistoffe (pharmazeutische Präparate) zur oralen, rektalen, subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Anwendung, die zusammen mit üblichen Trägern und gegebenenfalls Verdünnungsmitteln mindestens eine Verbindung mit der allgemeinen Formel I als Wirkstoff enthalten.

[0026] Erfundungsgemäss Arzneimittel werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise allgemein eingesetzten Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart in einer geeigneten Dosierung und in an sich bekannter Weise hergestellt. Bei einer bevorzugten oralen Darreichungsform werden vorzugsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen auch als Depotform zubereitet.

[0027] Daneben sind parenterale Arzneiformen, wie Injektionslösungen oder aber Suppositorien in Betracht zu ziehen.

# DE 102 21 034 A 1

[0028] Arzneiformen als Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffes mit bekannten Hilfsstoffen, wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln, die einen Depoteffekt erzielen können, wie Carboxypolymethyle, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

5

[0029] Analog lassen sich Dragees durch Überziehen von analog zu den Tablettten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker bereiten. Die Drageehülle kann dabei auch aus mehreren Schichten bestehen, wobei beispielweise die oben genannten Hilfsstoffe verwendet werden.

10

[0030] Die Lösungen oder Suspensionen mit dem erfundungsgemäßen Wirkstoff können zur Verbesserung des Geschmacks mit Stoffen, wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker, und/oder mit Aromastoffen, wie Vanillin oder Orangeextrakt, versetzt werden. Weiterhin können sie mit Suspensionshilfsstoffen, wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konserverungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoësäure, vermischt werden.

15

[0031] Die Kapseln können durch Mischen des Arzneistoffes mit Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, hergestellt werden, die dann in die Kapseln eingebracht werden.

15

[0032] Suppositorien können vorzugsweise durch Mischen des Wirkstoffes mit geeigneten Trägermaterialien, wie Neutralfetten oder Polyethylenglykolen oder dessen Derivaten, hergestellt werden.

25

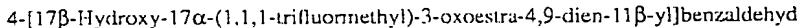
[0033] Die galenische Zubereitung enthält die Wirkstoffe in einer Menge von 1 bis 100 mg, wobei bei einer Anwendung am Menschen von 1 bis 600 mg pro Tag benötigt werden.

20

[0034] Durch die nachfolgenden Beispiele wird die vorliegende Erfindung erläutert, aber nicht eingeschränkt.

## Beispiel 1

### a) Herstellung der Ausgangsverbindung



25

[0035] 1 g 3,3-Dimethoxy-11β-[(4-(1,1-ethylendioxy)methyl)phenyl]-5α-hydroxy-estr-9-en-17-on wird in 30 ml abs. THF gelöst, mit 1,0 g Molsieb 3 Å versetzt und 30 Minuten lang unter Argon gerührt. Man kühl auf 0°C ab, tropft 1,5 ml Trifluormethyltrimethylsilan zu, röhrt 10 Minuten lang nach und gibt dann 1 g Tetrabutylammoniumfluorid zu. Nach 10 min bei 5°C wird die Reaktionslösung durch Zugabe von 10 ml 1 n HCl zersetzt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen, gibt jeweils 100 ml Wasser und Essigester zu, trennt die Phasen, wäscht die organische Phase neutral, trocknet über Natriumsulfat, filtriert die organische Phase ab und engt unter Vakuum ein. Nach Zugabe von Aceton verbleiben 1,05 g gelbe Kristalle. Umkristallisation aus Aceton und Behandlung mit tert.-Butylmethylether ergeben 480 mg 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd. Die Mutterlauge wird mittels Chromatographie gereinigt und ergibt weitere 320 mg Aldehydpprodukt.

30

Schmp.: 284 bis 292°C (Aceton)

35

$\alpha_D = +221^\circ (\text{CHCl}_3)$

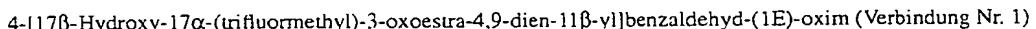
40

$^1\text{H-NMR: [300 MHz, CDCl}_3\text{]: } 0.58 \text{ (s, 3H, H-18); } 4.51 \text{ (d, 1H, J = 7.1 Hz, H-11\alpha), } 5.81 \text{ (s, 1H, H-4), } 7.38 \text{ (d, 2H, J = 8.3 Hz, CH-arom.); } 7.81 \text{ (d, 2H, J = 8.3 Hz), } 9.97 \text{ (s, 1H, CH=O).}$

45

MS (m/e, 70 eV): 444.19061 ( $M^+$ , 100%), 426.18390 ( $M^+-\text{H}_2\text{O}$ ).

### b) Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindung



45

[0036] 549 mg 4-[17β-Hydroxy-17α-(trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd werden in 5 ml Pyridin gelöst, mit 83 mg Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung in Eiswasser eingerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird mittels Chromatographic an Kieselgel (0,05–0,063 mm) mit einem Hexan/Essigester-Gradienten gereinigt. Es werden 493 mg Rohprodukt erhalten, die aus tert.-Butylmethylether/n-Hexan umkristallisiert werden.

50

Schmp.: 163 bis 167°C unter Zersetzung (terti.-Butylmethylether/n-Hexan)

55

$\alpha_D = +244^\circ (\text{CHCl}_3)$

55

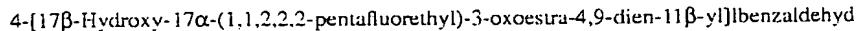
$^1\text{H-NMR: [300 MHz, CDCl}_3\text{, TMS]: } 0.60 \text{ (s, 3H, H-18); } 4.44 \text{ (d, 1H, J = 7.1 Hz, H-11\alpha), } 5.80 \text{ (s, 1H, H-4), } 7.20 \text{ (d, 2H, J = 8.3 Hz, CH-arom.); } 7.50 \text{ (d, 2H, J = 8.3 Hz), } 7.70 \text{ (s, 1H, NOH), } 8.10 \text{ (s, 1H, CH=N).}$

55

MS/m/z, 70 eV): 459.20001 ( $M^+$ ), 442.199931 ( $M^+-\text{OH}$ , 100%).

## Beispiel 2

### a) Herstellung der Ausgangsverbindung



60

[0037] 20 g 3,3-Dimethoxy-11β-[(4-(1,1-ethylendioxy)methyl)phenyl]-5α-hydroxy-estr-9-en-17-on werden in 600 ml Diethylether suspendiert und unter Röhren auf -78°C gekühlt. Es werden 48 g Pentafluorethyliodid zugegeben und anschliessend langsam 76 ml einer 1,5 ml Lösung von Methyllithium-Lithiumbromidkomplex in Diethylether zugeropft. Es wird 2 Stunden lang bei -78°C gerührt und dann auf 2 l gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Anschliessend wird mit Essigsäureethylester extrahiert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml

65

# DE 102 21 034 A 1

70%iger Essigsäure aufgenommen und 60 min lang auf 60°C erwärmt. Man lässt abkühlen und versetzt mit 400 ml Wasser, wobei das Produkt ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und mit tert.-Butylmethylether ausgekocht. Man erhält 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd.

- Schmp.: 220 bis 230°C (tert.-Butylmethylether)
- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.58 (s, 3H, H-18), 4.52 (d, 1H,  $J = 7.03$  Hz, H-11 $\alpha$ ), 5.81 (s, 1H, H-4), 7.38 (d, 2H,  $J = 7.81$  Hz, CH-arom.); 7.81 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 9.96 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ).
- $^{19}\text{F-NMR}$ : 77.8 (3F,  $\text{CF}_3$ ), 119 (2F,  $\text{CF}_2$ )

## b) Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindung

- 10 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 4)

15 [0038] 2.5 g 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd werden in 32 ml Pyridin gelöst und mit 450 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid innerhalb von 4 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Man gießt in Eiswasser ein, saugt den Niederschlag ab, trocknet und reinigt mittels Chromatographie. Nach Umkristallisation aus Aceton wird 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim erhalten.

- Schmp.: 220 bis 230°C
- 20  $^1\text{H-NMR}$ : 0.59 (s, 3H, H-18); 4.45 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz, H-11 $\alpha$ ), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.20 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, CH-arom.); 7.48 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz); 8.10 (s, 1H  $\text{CH}=\text{N}$ ) 8.24 (s, 1H, NOH),
- $^{19}\text{F-NMR}$ : 77.3 (3F,  $\text{CF}_3$ ), 119 (2F,  $\text{CF}_2$ )

## Beispiel 3

- 25 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1-on-(1E)-(O-(ethylamino)carbonyl-oxim (Verbindung Nr. 6)

30 [0039] 1,4 g 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 4) werden in 50 ml Toluol gelöst, mit 2,26 ml Triethylamin sowie 1,2 ml Ethylisocyanat versetzt und auf 60°C erwärmt. Das Gemisch wird 1,5 Stunden lang gerührt, auf 10°C gekühlt, mit 25 ml wässriger Ammoniaklösung sowie 100 ml Essigsäureethylester versetzt und 30 min lang nachgerührt. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1-on-(1E)-(O-(ethylamino)carbonyl-oxim.

Schmp.: 140 bis 146°C (Essigsäureethylester)

$^1\text{H-NMR}$ : 0.59 (s, 3H, H-18), 1.24 (t, 3H  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) 4.12 (d,  $J = 6.8$  Hz, III, H-11), 5.80 (s, 1H, H-4), 6.2(t, 1H  $J = 5.7$  Hz, -NH-) 7.27 und 7.59 (2d, je 2H,  $J = 9$  Hz, CH-arom.), 8.29 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ).

$^{19}\text{F-NMR}$  (386 MHz): 77.6 (3F,  $\text{CF}_3$ ), 119 (2F,  $\text{CF}_2$ )

## Beispiel 4

### a) Herstellung der Ausgangsverbindung

#### 45 a1) Stufe A

11 $\beta$ -{[4-(1,1-Ethylendioxy)methyl]phenyl}-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3,3,17 $\beta$ -tri-methoxy-estr-9-en-5 $\alpha$ -ol

50 [0040] 602 mg 3,3-Dimethoxy-11 $\beta$ -{[4-(1,1-ethyldioxy)-methyl]phenyl}-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-estr-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol werden unter Kühlung und Argon-Schutzgas in 5 ml Toluol gelöst. 232 mg Kalium tert.-butanolat werden portionsweise im Wechsel mit Methyliodid in Toluol über 2 Stunden zugefügt. Nach 3 Stunden wird mit 20 ml Wasser versetzt, und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Toluol nachextrahiert, der vereinigte Extrakt neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

[0041] Nach Einengung werden 662 mg Rohprodukt als Schaum erhalten, das ohne weitere Reinigung in die Stufe B eingesetzt wird.

55  $^1\text{H-NMR}$ : [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS]: 0.56 (s, 3H, H-18); 2.35 (s, 1H, OH), 3.20 und 3.22 (2s, je 3H, 2  $\times$   $\text{OCH}_3$ ), 3.33 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.08 (m, 4H, Ethylenketal), 4.29 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz, H-11 $\alpha$ ), 4.62 (s, 1H, CH), 5.74 (s, 1H, 5-OH), 7.23 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, CH-arom.); 7.37 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, arom. CH)

#### 60 a2) Stufe B

4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd

65 [0042] 640 mg 11 $\beta$ -{[4-(1,1-Ethylendioxy)methyl]phenyl}-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3,3,17 $\beta$ -trimethoxy-estr-9-en-5 $\alpha$ -ol werden unter Argon-Schutzgas in 10 ml Aceton gelöst, mit 300 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird in 500 ml Eiswasser eingerührt, wobei ein Produkt flockig ausfällt. Mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt, das Filtrat mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 411 mg Rohprodukt, das mit Hilfe der präparativen Schichtchromatografie

# DE 102 21 034 A 1

chromatographie gereinigt wird.

Schmp.: 160 bis 162°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tert.-Butylmethylether, n-Hexan)

$\alpha_D = +200^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR: [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS]: 0.61 (s, 3H, H-18); 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.49 (d, 1H, J = 6.8 Hz, H-11 $\alpha$ ), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.38 (d, 2H, J = 7.6 Hz, CH-arom.); 7.81 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 9.96 (s, 1H, CH=O).

<sup>19</sup>F-NMR (386 MHz): 78.3 (s), 110.5 (d) und 113.7 (d)

5

## b) Herstellung der erfundungsgemässen Verbindung

4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 10  
13)

[0043] Diese Verbindung wird entsprechend der Vorschrift gemäss Beispiel 2 aus 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin hergestellt.

15

Schmp.: 122 bis 124°C (tert.-Butylmethylether)

$\alpha_D = +188^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR: [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS]: 0.64 (s, 3H, H-18); 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (d, 1H, J = 6.4 Hz, H-11 $\alpha$ ), 5.79 (s, 1H, H-4), 7.21 (d, 2H, J = 7.6 Hz, CH-arom.); 7.49 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 8.02 (s, 1H, NOH). 8.10 (s, 1H CH=N).

## Beispiel 5

20

4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1-on-(1E)-{O-((4'-trifluoromethoxy)phenylamino)cárbonyl-oxim}

[0044] Diese Verbindung wird entsprechend Beispiel 3 aus 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim mit 4'-trifluormethoxyphenylisocyanat in Toluen hergestellt

25

farbloser Schaum

$\alpha_D = +149^\circ$  (Chloroform)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm, TMS): 0.64 (s, 3H, H-18), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H-11), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.21 und 7.54 (2d, je 2H, J = 8.8 Hz, CH-arom.), 7.31 und 7.65 (2d, je 2H, J = 8.0 Hz, CH-arom.), 8.16 (s, 1H, NH), 8.37 (s, 1H, CH=N).

30

<sup>19</sup>F-NMR (386 MHz): 58.4 (s), 78.3 (s), 110.7(d) und 113.8 (d)

## Beispiel 6

35

### a) Herstellung des Ausgangsmaterials

#### a1) Stufe A

4-[3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-17 $\alpha$ -[(1,1,1-trifluorethoxy)methyl]-estr-9-en-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-ethylenketal 40

[0045] 70 ml DMSO werden mit 1,54 g Kalium-tert.-butanolat bei Raumtemperatur gerührt. Man tropft 0,8 ml Trifluorethan zu, röhrt 10 Minuten lang nach und fügt anschliessend eine Lösung von 1,36 g 4-(3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-17(S)-spiroepoxy-estr-9-en-11 $\beta$ -yl)-benzaldehyd-ethylenketal in 30 ml DMSO zu. Unter Argonschutz wird auf 40°C erwärmt. Nach jeweils 3 und 5 Stunden werden weitere 0,8 ml Trifluorethan und 1,54 g Kalium-tert.-butanolat zugefügt. Nach 12 Stunden wird mit wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und mit Toluol ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung werden 2,8 g Rohprodukt erhalten, das durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt wird. Dieses gereinigte Produkt wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

45

$\alpha_D = -1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

MS: m/e 596.29809 M<sup>+</sup> (C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>) 50

#### a2) Stufe B

4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -[(1,1,1-trifluorethoxy)methyl]-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd 55

[0046] 862 mg 4-[3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluorethoxy)methyl]-estr-9-en-11 $\beta$ -yl-benzaldehyd-ethylenketal werden in 15 ml Aceton gelöst, mit 1,5 ml Wasser und 350 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird neutral gewaschen, getrocknet und eingekocht. Man erhält 663 mg 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluorethoxy)methyl]-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd als Schaum. Das Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie gereinigt.

60

Schmp.: 100 bis 103°C (Ether)

$\alpha_D = +169^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR: [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS]: 0.53 (s, 3H, H-18); 3.45 und 3.91 (2 m, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>); 4.45 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H-11 $\alpha$ ), 5.81 (s, 1H, H-4), 7.37 (d, 2H, J = 8.1 Hz, CH-arom.); 7.81 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 9.98 (s, 1H, CH=O).

65

# DE 102 21 034 A 1

## b) Herstellung der erfundungsgemässen Verbindung

4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluorethyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 22)

[0047] Zur Herstellung der Titelverbindung werden 340 mg 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluorethyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd gemäss Beispiel 2 umgesetzt. Es werden 326 mg Rohprodukt erhalten. Das Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel PF<sub>254nm</sub> gereinigt.  
Schmelzpunkt: 132 bis 136°C (Ether)

$\alpha_D = +182^\circ$   
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ in ppm, TMS): 0.55 (s, 3H, H-18), 3.45 und 3.89 (m, je 2H, CH<sub>2</sub>), 4.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H-11), 5.80 (s, 1H, HA), 7.20 und 7.49 (2d, je 2H, J = 8.4 Hz, CH-arom.), 7.60 (s, 1H, OH), 8.11 (s, 1H, CH=N).  
<sup>19</sup>F-NMR(386 MHz): 58.4 (s), 78.3 (s), 110.7(d) und 113.8 (d)

## 15 Beispiel 7

### a) Herstellung der Ausgangsverbindung

4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd

[0048] 965 mg 3,3-Dimethoxy-11 $\beta$ -{[4-(1,1-ethylendioxy)methyl]phenyl}-5 $\alpha$ -hydroxy-estr-9-en-17-on wird in 35 ml abs. THF gelöst, mit 1,0 g Molsieb 3 Å versetzt und 30 Minuten lang unter Argon gerührt. Man kühl auf 0°C ab, tropft 0,5 ml 1,1,2,2,3,3,3-Heptafluorpropyltrimethylsilan zu, röhrt 10 Minuten lang nach und gibt dann 55 mg Tetrabutylammoniumfluorid zu. Nach 10 Minuten bei 5°C wird die Reaktionslösung durch Zugabe von 10 ml 1 n HCl zersetzt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen, röhrt 2 Stunden lang nach, kühl wieder auf 0°C ab und fügt weitere 0,5 ml 1,1,2,2,3,3,3-Heptafluorpropyltrimethylsilan zu. Nach 15 Minuten wird die Lösung durch Zugabe von 15 ml 1 N HCl hydrolysiert. Nach weiteren 30 Minuten werden 100 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugefügt, und die Lösung wird mit Essigester extrahiert. Man wäscht die organische Phase neutral, trocknet über Natriumsulfat, filtriert die organische Phase ab und engt unter Vakuum ein. Das braune Rohprodukt (924 mg) wird mittels Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/n-Hexan 1 : 2 gereinigt. Umkristallisation aus Aceton/n-Hexan ergibt 485 mg 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd.

### b) Herstellung der erfundungsgemässen Verbindung

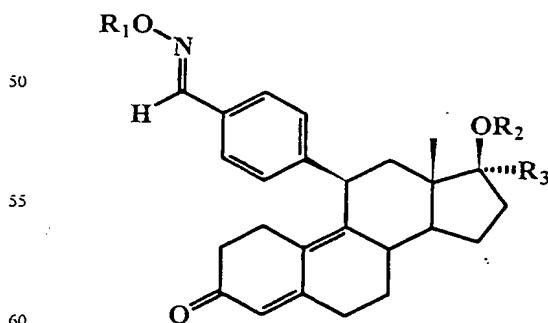
35 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 10)

[0049] Die Titelverbindung wird aus 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin gemäss Beispiel 2 hergestellt.

40 Schmp. 170 bis 175°C  
<sup>1</sup>H-NMR: 0.59 (s, 3H, H-18); 4.45 (d, 1H, J = 6.6 Hz, H-11 $\alpha$ ), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.20 (d, 2H, J = 8.2 Hz, CH-arom.); 7.48 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 8.10 (s, 1H CH=N) 8.24 (s, 1H, NOH)

## Patentansprüche

45 1. 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroide mit der allgemeinen Formel I



## I

worin

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl, COR<sub>4</sub>, COOR<sub>4</sub>, COSR<sub>4</sub> oder CONHR<sub>5</sub> steht, worin R<sub>4</sub> C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist und worin R<sub>5</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder unsubstituiertes oder

# DE 102 21 034 A 1

substituiertes Aryl ist,

$R_2$  für Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Acyl steht und  
 $R_3$  für eine C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-Gruppe, bei der n = 1, 2 oder 3 ist, oder eine CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-Gruppe steht, bei der m = 0  
oder 1 und n = 1, 2 oder 3 sind,  
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

2. 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroide nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methylthiocarbonyl, Ethylthiocarbonyl, Ethylaminocarbonyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Phenylaminocarbonyl steht.

3. 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroide nach einem der Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der substituierte Phenylaminocarbonylrest ein mit einem C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Perfluoralkylrest substituiert ist.

4. 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroide nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Acetyl steht.

5. 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroide nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> für 1,1,1-Trifluormethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, 1,1,2,2,3,3,3-Heptafluorpropyl oder 1,1,1-Trifluorethoxy steht.

6. 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroide nach einem der Ansprüche 1 bis 5, nämlich

1) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-oxim

2) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxocstra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(Z)-oxim

3) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

4) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-oxim

5) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxocstra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-O-acetyl-oxim

6) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxocstra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

7) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxocstra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim

8) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(ethoxy)carbonyl]oxim

9) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(methoxy)carbonyl]oxim

10) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-oxim

11) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-oxim

12) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxocstra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

13) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-oxim

14) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-O-acetyl-oxim

15) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

16) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(4'-trifluormethoxy)phenylamino]carbonyl]oxim

17) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(ethoxy)carbonyl]oxim

18) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(methoxy)carbonyl]oxim

19) 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim

20) 4-[17 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

21) 4-[17 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-oxim

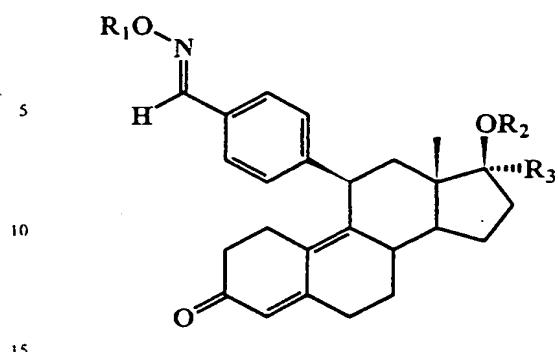
22) 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -[(1,1,1-trifluorethoxy)methyl]-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-oxim.

7. Verfahren zur Herstellung von 17 $\alpha$ -fluoralkylierten-11 $\beta$ -Benzaldoxim-Steroiden mit der allgemeinen Formel I

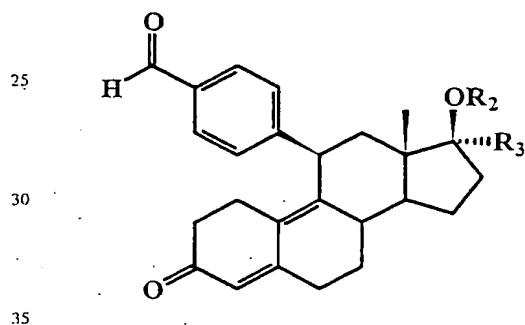
55

60

65



20 worin die Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass ein 11β-Benzaldehyd mit der allgemeinen Formel II



**II**

- 40 mit einem Salz eines Hydroxylamins in einem basischen Lösungsmittel umgesetzt wird, so dass ein 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroid entsteht, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, und diese Verbindung gegebenenfalls verestert, verethert oder in ein entsprechendes Carbamat, Kohlensäure- oder Thiokohlensäure-Derivat überführt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz des Hydroxylamins ein Hydrochlorid oder Hydrosulfat ist.
- 45 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass das basische Lösungsmittel Pyridin ist.
10. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend mindestens ein 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroid mit der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 sowie mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
- 50 11. Verwendung der 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroide mit der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln.

55

60

65